



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



⑪ Veröffentlichungsnummer: **0 370 481 B1**

⑫

## EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

⑯ Veröffentlichungstag der Patentschrift: **22.09.93**

⑮ Int. Cl. 5: **A61K 47/10, A61K 47/12,  
A61K 31/545, A61K 31/43,  
A61K 31/71**

⑯ Anmeldenummer: **89121548.5**

⑯ Anmeldetag: **21.11.89**

Die Akte enthält technische Angaben, die nach  
dem Eingang der Anmeldung eingereicht wurden  
und die nicht in dieser Patentschrift enthalten sind.

⑯ Pharmazeutische Präparate zur verbesserten Resorption antibakterieller Verbindungen.

⑯ Priorität: **22.11.88 US 274590**

⑯ Patentinhaber: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG  
Postfach 3255  
CH-4002 Basel(CH)**

⑯ Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**30.05.90 Patentblatt 90/22**

⑯ Erfinder: **Bachynsky, Maria Oksana  
38 Carrie Court  
Nutley, N.J. 07110(US)**  
⑯ Erfinder: **infeld, Martin Howard  
6 Puers Placem  
Upper Montclair, N.J. 07043(US)**  
⑯ Erfinder: **Shah, Navnit  
203 Beverly Hill Road  
Clifton, N.J. 07012(US)**  
⑯ Erfinder: **Unowsky, Joel  
203 East McClellan Street  
Livingston, N.J. 07039(US)**

⑯ Bekanntmachung des Hinweises auf die  
Patenterteilung:  
**22.09.93 Patentblatt 93/38**

⑯ Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE**

⑯ Entgegenhaltungen:

**EP-A- 0 024 031  
EP-A- 0 108 295  
EP-A- 0 126 348  
EP-A- 0 152 896  
EP-A- 0 179 583**

⑯ Vertreter: **Lederer, Franz, Dr. et al  
Lederer, Keller & Riederer Patentanwälte  
Lucile-Grahn-Strasse 22  
D-81675 München (DE)**

EP 0 370 481 B1

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingereicht, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

**Beschreibung**

Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Präparate, enthaltend (a) eine antibakteriell wirksame Verbindung und (b) eine wirksame Menge eines resorptionsverstärkenden 2-Komponenten-Systems bestehend aus (b1) Polyoxyethylenglykollauryläther mit 12 Ethylenoxideinheiten im Polyoxyethylenglykolteil (Laureth-12) und (b2) Natriumcaprylat. Gewünschtenfalls kann das erfindungsgemäße Präparat auch einen pharmazeutisch inerten Träger enthalten.

Das Dokument EP-A-0 126 348 beschreibt Formulierungen zur verbesserten rektalen Resorption von Arzneimitteln, die eine  $C_{8-10}$ -Fettsäure oder Salze davon und Polyoxyethylen (21) Läuryläther enthalten. Das Dokument EP-A-0 108 295 beschreibt Präparate zur enteralen Resorption von  $\beta$ -Lactamantibiotika, die als Resorptionsverstärker eine  $C_{2-18}$ -Fettsäure, ein  $C_{2-12}$ -Fettsäureglyzerid, ein mit einer  $C_{2-12}$ -Fettsäure voll oder partiell verestertes Propylen glykol, Polyethylen glykol oder Kohlehydrat oder Gemische davon enthalten. Das Dokument EP-A-0 152 896 beschreibt Suppositorien mit Ceftriaxon, die als Stabilisator  $C_{2-18}$ -Fettsäureglyzeride,  $C_{2-C_{18}}$ -Fettsäuren, mit einer  $C_{2-18}$  Fettsäure voll oder partiell verestertes Propylen glykol, Polyethylen glykol oder Kohlehydrat, oder Gemische davon enthalten.

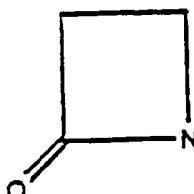
Es wurde gefunden, dass das oben bezeichnete resorptionsverstärkende System zu einer Erhöhung des Ausmasses der Resorption antibakterieller Verbindungen durch das Schleimhautgewebe und in die Blutbahn führt. Die Erfindung fördert somit die Resorption und gleichzeitig die Bioverfügbarkeit antibakterieller Verbindungen, die bei Verabreichung ohne den Resorptionsverstärker auf anderem Wege als parenteral nur schlecht oder überhaupt nicht in nennenswertem Mass resorbiert werden. Damit wird die Herstellung und die Verwendung einer grösseren Anzahl von Dosierungsformen für solche Verbindungen möglich gemacht. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparate fördern auch die Resorption und Bioverfügbarkeit antibakterieller Verbindungen, die sonst durch Schleimhautgewebe nur mässig resorbiert werden und verstärken daher auch die Wirksamkeit solcher therapeutischen Verbindungen.

Die Erfindung betrifft pharmazeutische Kompositionen zur Verabreichung in jeder-Dosierungsform, die für die orale oder rektale Verabreichung geeignet ist. Inbegriffen sind dabei orale und rektale Typen pharmazeutischer Präparate, die wirksame Mengen einer antibakteriellen Verbindung und des erfindungsgemäßen Resorptionsverstärkungssystems mit oder ohne Anwesenheit inerter Träger und pharmazeutisch anwendbarer Hilfsmittel enthalten.

Die Ausdrücke "antibakteriell" und "antibiotisch" werden hier auswechselbar verwendet und bezeichnen bakterizide oder bakteriostatische Verbindungen, die als Stoffwechselprodukte eines Mikroorganismus, auf synthetischem Wege oder durch eine Kombination mikrobieller und chemischer Verfahren (semi-synthetisch) erhalten wurden.

Für die Anwendung in der vorliegenden Erfindung kommt jede antibiotische Substanz in Betracht, die zur Bekämpfung einer bakteriellen Infektion in einem Wirt geeignet ist, einschliesslich solcher Antibiotika, die nur mässig resorbiert werden, wenn sie nicht injiziert oder nicht infundiert werden. Das wichtigste Gebiet der Erfindung liegt in der Anwendung zur Verstärkung der Resorption und Bioverfügbarkeit von Antibiotika, die grösstenteils nur durch Injektion oder Infusion effektiv verabreicht werden können, weil sie mit anderen Verabreichungswegen nicht oder schlecht resorbiert werden.

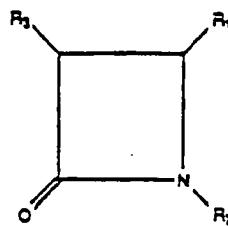
Unter den bevorzugten antibakteriellen Verbindungen die als therapeutische Substanz erfindungsgemäss verwendet werden können sind  $\beta$ -Lactamantibiotika, insbesondere Verbindungen mit einem  $\beta$ -Lactamring als zentrale Struktur, d.h. mit dem Strukturelement



die in verschiedenen Stellungen des Rings substituiert sein können oder die mit anderen Ringen oder Ringsystemen, die für sich wiederum substituiert oder unsubstituiert sein können, kondensiert sein können. Beispiele solcher  $\beta$ -Lactamantibiotika sind Penicilline, Cephalosporine, Peneme, Carbapeneme und monocyklische  $\beta$ -Lactame.

Besonders bevorzugte  $\beta$ -Lactamantibiotika zur Anwendung der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel

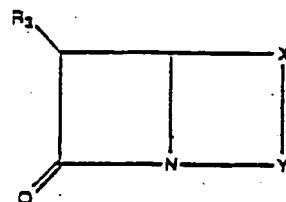
5



10

15 worin R<sub>1</sub> Wasserstoff, Alkyl oder substituiertes Alkyl, R<sub>2</sub> SO<sub>3</sub>-M+, M+ ein Proton oder ein Kation, R<sub>3</sub> eine Acylaminogruppe oder Hydroxyalkyl oder R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen mit dem  $\beta$ -Lactam (Azetidinon)-Ring, an die sie gebunden sind die Gruppe

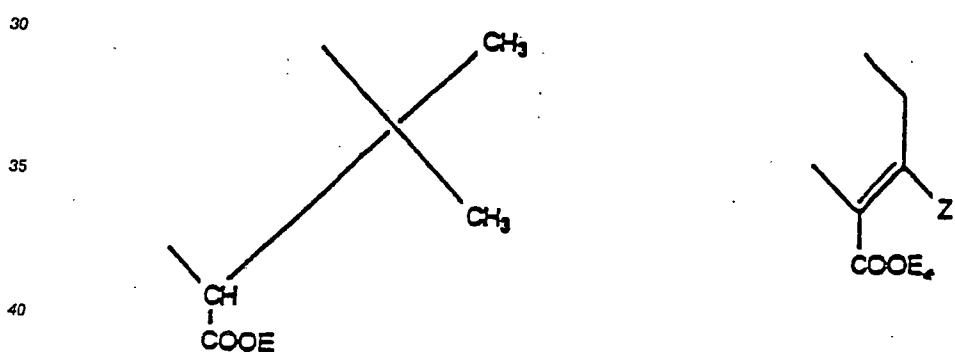
20



25

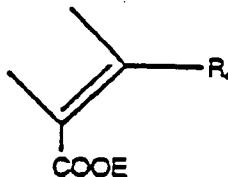
darstellen, worin X -S-, -O-, -SO-, -SO<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub> oder -CH(CH<sub>3</sub>) ist und Y eine Gruppe

30



oder

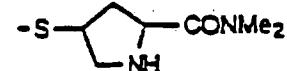
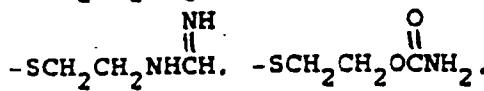
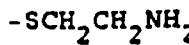
45



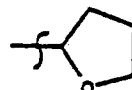
50

55

bedeutet, worin R<sub>4</sub> eine substituierte Thiogruppe, wie Aethylthio,



10 oder eine fakultativ substituierte niedere Alkylgruppe wie Aminomethyl, Acylaminomethyl,



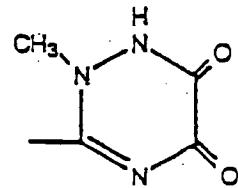
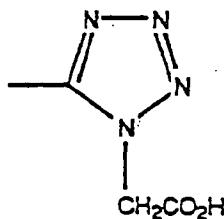
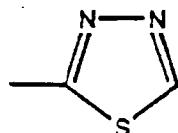
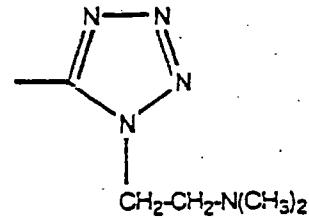
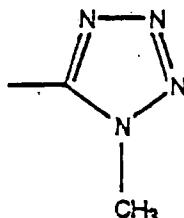
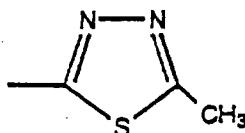
oder eine substituierte Oxygruppe wie Carbamoyloxy



25 darstellt, das C-Atom, das die -COOE-Gruppe trägt, an das Stickstoffatom des  $\beta$ -Lactamrings gebunden ist, Z Wasserstoff, Halogen, Alkoxy oder CH<sub>2</sub>T ist, wobei T Wasserstoff, Alkyl, -CO-O-, Pyridinium, Carboxamido, Pyridinium, Aminopyridinium, Carbamoyloxy, Azido, Cyano, Hydroxyl, die Gruppe -S-Phenyl darstellt, die substituiert sein kann, oder die Gruppe -S-het darstellt, worin "het" ein fakultativ substituierter 5- oder 6-

30 gliedriger heterocyclischer Ring ist und wobei E Wasserstoff, ein pharmazeutisch anwendbarer Estergruppe oder ein salzbildendes Kation darstellt.

Beispiele 5- oder 6-gliedriger heterocyclischer Ringe "het" sind die folgenden:



55 Besonders bevorzugte  $\beta$ -Lactamantibiotika und deren pharmazeutisch anwendbare Salze, Ester und Hydrate sind Ceftriaxon, ein Cephalosporin, das in der U.S. Patentschrift 4,327,210 beschrieben ist; Carumonam, ein monocyclisches  $\beta$ -Lactam, das in der Europäischen Patentschrift EP 73061 beschrieben ist; Piperacillin, ein Penicillin, das in der U.S. Patentschrift 4,112,090 beschrieben ist; Cefamandol, ein

Cephalosporin, das in der U.S. Patentschrift 3,641,021 beschrieben ist; Mezlocillin, ein Penicillin, das in der U.S. Patentschrift 3,974,142 beschrieben ist; und Cefazolin, ein Cephalosporin, das in der U.S. Patentschrift 3,516,997 beschrieben ist. Weitere Beispiele solcher Verbindungen sind Cefoxithin, Cefmetazol, Cefotetan, Moxalactam, Cefuroxim, Ceforamid, Cefoperazon, Ceftriaxon, Cefotaxim, Cefmenoxim, Ceftazidim, Cefsulodin, Cefazolin, Cephalexin, Azlocillin, Penicillin G, Temocillin, Sulbenicillin, Ticarcillin, Meccillinam, Amoxicillin, Methicillin, Carbenicillin, Thienamycin, N-Formimidoylthienamycin, Sulbactam und Aztreonam.

Ein weiterhin bevorzugtes  $\beta$ -Lactamantibiotikum zur Anwendung in der Erfindung ist die Verbindung (E)-2-(Isobutoxycarbonyl)-2-pentenyl(6R,7R)-7-[*Z*]-2-(2-amino-4-thiazoly)-2-(methoxyimino)acetamido]-3-(azidomethyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylat, die in der Europäischen Patentpublikation A2-0318767 beschrieben ist.

Weiterhin umfasst die Anwendung die Anwendung auf Antibiotika, die keine  $\beta$ -Lactame sind, beispielsweise Vancomycin und Gentamicin, deren Resorption und Bioverfügbarkeit durch die Anwendung des erfindungsgemäßen Resorptionsverstärkungssystems verbessert werden.

Das als Laureth-12 bezeichnete Material ist unter der Bezeichnung MACOL<sup>(R)</sup> LA-12 (Hersteller: Mazer Chemicals Company, Gurnee, Illinois) handelsüblich.

Die relativen Mengenverhältnisse der beiden Komponenten, die im erfindungsgemäßen Resorptionsverstärkungssystem enthalten sind, können variiert werden, um optimale Resultate für eine bestimmte Ausführungsform der Erfindung zu erreichen. Vorzugsweise liegt das Gewichtsverhältnis von (b 1) zu (b 2) im Bereich von 1:50 bis 50:1, vorzugsweise von 1:10 bis 10:1 und äusserst bevorzugt von 1:4 bis 4:1.

Die wirksame Menge der Komponente (b) in dem erfindungsgemäßen Präparat hängt von Faktoren wie der besonderen antibakteriellen Verbindung, die angewandt wird, und deren Menge ab, wie auch vom Alter des zu behandelnden Patienten.

Im allgemeinen ist es für orale Dosierungsformen bevorzugt, 50 bis 1000 mg, insbesondere 100 bis 500 mg des Resorptionsverstärkungssystems pro Dosiseinheit des pharmazeutischen Präparates anzuwenden. Diese Präparate enthalten üblicherweise die antibakterielle Verbindung in Mengen von 10 bis 500 mg, insbesondere von 50 bis 200 mg pro Dosiseinheit.

Rektale Dosierungsformen enthalten üblicherweise 50 bis 1500 mg, insbesondere 50 bis 600 mg des Resorptionsverstärkungssystems pro Dosiseinheit. Solche Präparate enthalten die antibakterielle Verbindung üblicherweise in Mengen von 10 bis 3000 mg, insbesondere von 100 bis 1500 mg pro Dosiseinheit.

Der Ausdruck "Dosiseinheit" wird hier im üblichen Sinne gebraucht, um eine einzelne Darreichung des Medikamentes in der angegebenen Menge zu bezeichnen. Diese Menge kann in Form einer einzelnen Pille, Tablette, Kapsel oder Suppositorium verabreicht werden oder alternativ in Vielfachen von zwei oder mehr solcher Dosiseinheiten, die dann zusammen die angegebene Menge des Wirkstoffs enthalten.

Die beschriebene antibakterielle Verbindung (a) und die Komponenten (b1) und (b2) des Resorptionsverstärkungssystems können in einen Träger eingearbeitet werden, falls dies gewünscht ist. Als Träger kann jeder pharmazeutisch anwendbare Feststoff, Halbfeststoff oder flüssige Träger, in dem diese Komponenten löslich oder leicht verteilbar sind, angewandt werden. Beispiele dafür sind Kakaobutter, Polyethylenglykole, Polypropylenglykole, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose und semi-synthetische Basen, wie Suppocire<sup>®</sup> (Gattefosse Corp., Paris). Vorzugsweise ist das Vehikel ein Feststoff. Bevorzugt als Feststoff für die erfindungsgemäße Anwendung sind Gemische von Mono-, Di- und Triglyzeriden von C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub> natürlichen gesättigten Fettsäuren, vorzugsweise Fettsäuren, die eine gerade Anzahl von C-Atomen haben (C<sub>12</sub>, C<sub>14</sub>, C<sub>16</sub>). Besonders geeignet und bevorzugt sind pharmazeutische Basen von Dynamit Nobel unter der Handelsbezeichnung "WITEPSOL<sup>®</sup>".

Andere pharmazeutisch verträgliche Trägermaterialien können gewünschtenfalls je nach den besonderen Bedürfnissen angewandt werden. Ihre Auswahl liegt im Bereich des Fachwissens.

Falls ein Trägerstoff angewandt wird, liegen seine Mengen in Bereichen, die für pharmazeutische Trägermaterialien üblicherweise angewandt werden und die sicher verabreicht werden können.

Für die orale Verabreichung der erfindungsgemäßen Präparate ist eine magensaftresistent überzogene Formulierung bevorzugt, vorzugsweise eine solche in fester Form. Die Formulierung kann in Hartgelatine- oder Weichgelatinekapseln oder, falls sie flüssig ist, auf einem geeigneten Träger absorbiert sein unter Bildung eines freifließenden Pulvers und dann in die Kapsel abgefüllt oder alternativ zu Pillen oder Tabletten verpresst sein. Andere Dosierungsformen sind Mikrokapseln oder Beadlets, bestehend aus der antibakteriellen Verbindung und dem Resorptionsverstärkungssystem, die in eine mit einem magensaftresistenten Ueberzug versehenen Kapsel eingehüllt sind.

Die Verwendung von magensaftresistenten Ueberzügen dient dazu, die antibakterielle Verbindung vor der Magenflüssigkeit zu schützen und einen optimalen Transport der antibakteriellen Verbindung zusammen mit dem Resorptionsverstärkungssystem in den Darmtrakt zu erreichen. Der magensaftresistente Ueberzug ist zum grössten Teil gegenüber der Magenflüssigkeit widerstandsfähig und bleibt unangegriffen, löst sich

aber in der Darmflüssigkeit, wobei der Wirkstoff freigesetzt wird.

Die Wirksamkeit eines besonderen magensaftresistenten Ueberzugsmaterials kann mit bekannten Verfahren gemessen werden. Beispielsweise sind geeignete magensaftresistente Ueberzugsmaterialien zur Anwendung in der vorliegenden Erfindung die folgenden:

- 5 Celluloseacetatphthalat
- Celluloseacetattrimellitat
- Hydroxypropylmethylcellulosephthalat
- Hydroxypropylmethylcellulosephthalatsuccinat
- Polyvinylacetatphthalat

- 10 Methacrylsäure
- Methacrylsäureester

Diese Materialien können mit oder ohne Weichmacher, wie acetylierten Glyzeriden oder Diethylphthalat in an sich bekannter Weise angewandt werden.

Der Prozentsatz des angewandten Ueberzuges liegt üblicherweise zwischen 1 und 10 Gewichtsprozenten oder mehr, insbesondere zwischen 2 bis 8 Gewichtsprozent bezogen auf das Gesamtgewicht der Dosiseinheitsform, d.h. der gesamten Kapsel oder dem gesamten Tablettengewicht. Beispiele geeigneter Ueberzugsformulierungen sind nachstehend angegeben.

20 Formulierungen für magensaftresistente Ueberzüge

25 Inhaltsstoff	Gewichtsprozent
<hr/>	
30 <u>Präparat A:</u>	
Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP)	5.0
35 Triacetin	0.5
Methylenchlorid	47.25
Denaturierter Alkohol	47.25

40

45

50

55

Präparat B:

5	HPMCP	10.0
	Titandioxid	0.2
	Dimethylpolysiloxan	0.05
10	Aceton	44.875
	Denaturierter Alkohol	44.875

Präparat C:

15	Celluloseacetatphthalat (CAP)	8.5
	Diethylphthalat	1.5
20	Titandioxid	0.2
	Aceton	44.9
	Denaturierter Alkohol	44.9

Präparat D:

25	Polyvinylacetatphthalat	5.0
30	Acetylierte Glyceride	0.8
	Methylenchlorid	47.1
	Denaturierter Alkohol	47.1

Präparat E:

35	Methacrylsäure oder Methacrylsäure- ester (Eudragit S or L, Rohm Pharma, Wetterstadt, BRD)	8.0
40	Aceton	46.0
	Absoluter Alkohol	46.0
	Weichmacher	q.s.

50 Die erfindungsgemäßen oralen Formulierungen können auch zusätzlich übliche Zusätze oder Hilfsstoffe enthalten in für solche Materialien üblichen Mengen. Beispielsweise können solche Zusätze Verdickungsmittel sein, wie Kieselsäure (beispielsweise Aerosilprodukte), Bentonite, colloidaler Ton, Carboxymethylcellulose, modifizierte Montmorillonite wie Alkylammoniumsalze von Montmorilloniten (beispielsweise Handelsprodukte wie Bentone®, organische Verdickungsmittel und Strukturbildner wie gesättigte höhere Fettsäuren und Alkohole mit 12-20 C-Atomen (beispielsweise Stearin- und Palmitinsäure oder Stearin und Cetylalkohol), Wachse, Monoglyzeride, gesättigter oder ungesättigter höherer Fettsäuren, wie Stearinsäure, Palmitinsäure oder Oelsäure, Geliermittel wie Aluminiumstearat, Dispergierungsmittel, wie ionische, nicht-ionische

oder kationische oberflächenaktive Stoffe, Emulgatoren, wie Lezithin.

Die erfindungsgemäßen Kompositionen können auch pharmazeutisch anwendbare Hilfsmittel wie Bindemittel oder Schmiermittel zum Tablettieren, Stabilisatoren, Antioxidantien, Fließmittel (zur Verbesserung der Giessfähigkeit oder Fließfähigkeit während der Verarbeitung), Konservierungsmittel, Geschmacksstoffe, Farbstoffe und Puffer enthalten. Alle diese Stoffe können aus Materialien ausgewählt werden, die für solche Anwendungszwecke bekannt sind.

Die verbesserte Resorption von Antibiotika durch Schleimhautgewebe mittels der erfindungsgemäßen Präparate wurde in in vivo-Tests geprüft.

10 Enterale Resorption in vivo (Ratten)

Weibliche Ratten im Gewicht von etwa 250 g wurden über Nacht fasten gelassen und mit Metofan® anästhesiert. Die Antibiotika wurden in Lösung mit oder ohne Resorptionsverstärker nach Bauchschnitt in das Duodenum unterhalb des Magenausgangs injiziert. Für Vergleichszwecke wurde die Lösung alternativ 15 intravenös in die Schwanzvene appliziert.

Plasmaspiegel des Antibiotikums bei Ratten

Die Konzentration des Antibiotikums im Plasma der Ratte wurde nach verschiedenen Zeitintervallen 20 nach intravenöser oder enteraler Verabreichung bestimmt. Blutproben wurden aus der Schwanzvene des Versuchstiers vor der Verabreichung des Antibiotikums und 5, 10, 20, 40, 60, 120, 240 und 360 Minuten danach entnommen, danach zentrifugiert und das Plasma bis zur Analyse eingefroren.

25 Bioassay der Plasmaproben

Die meisten der getesteten Antibiotika zeigten einen gewissen Grad von Proteinbindung, wenn das Antibiotika-haltige Plasma gegen das Antibiotikum in Wasser getestet wurde. Antibiotika, die nicht an 30 Plasma gebunden waren, wurden mit Wasser verdünnt und gegen in Wasser hergestellte Standards geprüft. Für gebundene Antibiotika wurde der Einfluss der Proteinbindung eliminiert durch Verdünnen aller Standardlösungen und Proben im gesammelten Plasma. Im Fall von Ceftriaxon und Cefazolin wurde der Effekt der Bindung dadurch berücksichtigt, dass Plasmaproben mit Acetonitril mit einem Verdünnungsfaktor 1:12 deproteinisiert und gegen eine Standardkurve in Wasser verdünnt gemessen wurden. Antibiotikaspiegel wurden wie unten angegeben auf Agarplatten ermittelt.

35	Antibiotikum	Testorganismus	Bereich der Standardkurven (µg/ml)	Testmedium	Volumen (µl)
	Carumonam	E. coli. 1346	32-1	AA#1 <sup>2</sup>	20
	Ampicillin <sup>1</sup>	M. lutea ATCC 9341	8-0.25	AA#1	20
40	Cefamandole <sup>1</sup>	M. lutea ATCC 9341	32-1	AA#1	20
	Cefotaxime <sup>1</sup>	E. coli. 1346	8-0.25 or 16-0.5	AA#1	20
	Cefoxitin <sup>1</sup>	S. aureus MB2786	64-4	BHI <sup>3</sup>	20
	Ceftriaxone <sup>1</sup>	E. coli. 1346	4-0.125	AA#1	20
45	Cefazolin <sup>1</sup>	S. aureus ATCC 25923	32-1	AA#1	50
		B. subtilis spores	32-2	AA#1	50
	Moxalactam <sup>1</sup>	E. coli. 1346	50-1.56	AA#1	50
	Penicillin G <sup>1</sup>	M. lutea ATCC 9341	8-0.5	AA#1	20
50	Mezlocillin <sup>1</sup>	M. lutea ATCC 9341	16-1	AA#1	50
	Gentamicin <sup>1</sup>	K. pneumoniae A	80-2.5	MH <sup>4</sup>	50
	Vancomycin <sup>1</sup>	B. cereus ATCC 11778	64-2	AA#8 <sup>5</sup>	50

1 Antibiotika mit Proteinbindung im Rattenplasma.

2 Antibiotischer Agar Nr. 1 (Difco).

3 BHI = Brain Heart Infusion Media (Difco).

4 MH = Mueller Hinton Agar (Difco).

5 Antibiotischer Agar Nr. 8 (Difco).

Die Platten wurden bei 37°C über Nacht bebrütet und die Hemmzonen auf die nächsten 0,1 ml abgelesen. Die Berechnungen wurden mittels einer Autoassaymaschine (Giles Scientific, Inc., New York) vorgenommen. Vergleiche J.V. Bennett et al., *Applied Microbiology* 14, 170-177 (1966).

Die Resultate waren wie folgt:

5

Tabelle 1

Enterale Resorption bei Ratten mit und ohne Resorptionsverstärker Dosis = 5 mg/0,5 ml			
10	Antibiotika	Cmax (µg/ml)	
		Kontrolle Wasser	Natriumcaprylat (30%) + Laureth-12*
15	Carumonam	0.0 ± 0.0	6.3 ± 2.4
	Cefamandole	1.3 ± 2.5	18.1 ± 3.7
	Cefazolin	0.0 ± 0.0	40.7 ± 7.2
	Cefoxitin	0.0 ± 0.0	16.2 ± 4.6
	Cefotetan	0.0 ± 0.0	26.1 ± 11.4
	Gentamicin	3.9	14.1 ± 6.9
	Mezlocillin	0.0 ± 0.0	6.7 ± 1.7
20	Moxalactam	0.0 ± 0.0	19.9 ± 4.5
	Penicillin G	0.5 ± 0.0	7.4 ± 2.4
	Vancomycin	2.9 ± 0.6	9.8 ± 3.5
	Ceftriaxone	2.4 ± 1.9	53.7 ± 13.3

\*Gewichtsverhältnis der anderen Komponente des Resorptionsverstärkers zu Laureth-12 war 8:1

25

#### Orale Resorption in vivo (Affen)

30 Erwachsene Affen (*Papio anubis* und *Papio hamadryas*) im Gewicht von 12-30 kg wurden über Nacht fasten gelassen, dann durch i.m.-Injektion von Ketaminhydrochlorid vor der Verabreichung des Antibiotikums sediert. Jeder Affe erhielt durch Schlundsonde vier Hartgelatinekapseln mit jeweils 300 mg Ceftriaxon Natrium, 200 ml Natriumcaprylat, 75 mg Laureth-12 und 415 mg Witespol (R) H15. Die Bioverfügbarkeit dieser Formulierung betrug 15,7 ± 9.9 % und 15,0-66,3 µg/ml Cmax-Bereich, verglichen mit 0 % Bioverfügbarkeit und 0 µg/ml Cmax für den Kontrollwert (Ceftriaxon Natrium 300 mg, in der gleichen Kapsel, ohne Resorptionsverstärker).

35

#### Orale Resorption in vivo (Hunde)

40 Für diesen Versuch wurden männliche Beagle-Hunde im Gewicht von 10-14 kg verwendet, die 2-3 Hartgelatinekapseln durch die Schlundsonde erhielten. Die Kapseln enthielten 300 mg Ceftriaxon Natrium, 200 mg Natriumcaprylat, 75 mg Laureth-12 und 415 mg Witespol (R) H15. Die Bioverfügbarkeit betrug 22,4 ± 13,5 %, Cmax war 14,4 ± 8,4 µg/ml, verglichen mit 0 % und 0 µg/ml für den Kontrollwert (Ceftriaxon Natrium, in der gleichen Kapsel, ohne Resorptionsverstärker).

45

#### Rektale Resorption in vivo (Affen)

Für diesen Versuch wurden männliche und weibliche erwachsene Affen (*Papio anubis* und *Papio hamadryas*) im Gewicht vom 12-27 kg verwendet, die 24 Stunden vor der Verabreichung des Antibiotikums fasten gelassen wurden, dann durch i.m.-Injektionen von Ketamin-hydrochlorid vor der Verabreichung des Antibiotikums sediert wurden. Aus den nachstehend beschriebenen Formulierungen wurden Suppositorien hergestellt, die den Tieren verabreicht wurden. Die Rektalöffnungen wurden dann mit Klebeband verschlossen, um ein Herausdrücken der Suppositorienmasse zu vermeiden.

55

5

Ceftriaxon-Na	600 mg
Laureth-12	125 mg
Na-caprylat	200 mg
Witepsol® H15	1075 mg
Total:	2000 mg

Zur Messung der Resorption des Antibiotikums in den Blutstrom wurden Blutproben aus der Femoralregion vor der Verabreichung des Antibiotikums und 15, 30, 60, 120, 240, 360 und 480 Minuten danach entnommen. Proben wurden zentrifugiert und wie oben beschrieben vermessen.

Die Bioverfügbarkeit betrug  $49,3 \pm 13,7\%$ , der Cmax-Bereich war  $68,1-1002,8 \mu\text{g}/\text{ml}$ , verglichen mit  $4,3\%$  Bioverfügbarkeit und  $0,3-9,0 \mu\text{g}/\text{ml}$  Cmax-Bereich für den Kontrollwert (600 mg Ceftriaxon Natrium in Suppositoriummasse ohne Resorptionsverstärker).

Nachstehend sind einige Formulierungen für verschiedene Dosierungsbereiche für die erfundungsgerässen Präparate angeführt. Obschon in diesen Beispielen Ceftriaxon, das bevorzugte Antibiotikum im Rahmen der Erfindung, in den Beispielen figuriert, können auch andere Antibiotika in passenden Mengen eingesetzt werden.

20

## ORALE FORMULIERUNGEN

Ceftriaxon (Natrium)	60 mg	120 mg	210 mg	300 mg
Natriumcaprylat	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg
Laureth-12	75 mg	75 mg	75 mg	75 mg
Witepsol® H15	365 mg	365 mg	365 mg	365 mg

25

## REKTALE FORMULIERUNGEN

Ceftriaxon (Natrium)	180 mg	300 mg	600 mg	1200 mg
Natriumcaprylat	200 mg	200 mg	200 mg	400 mg
Laureth-12	125 mg	125 mg	125 mg	250 mg
Witepsol® H15	1495 mg	1375 mg	1075 mg	2150 mg

35 Die obigen Formulierungen können wie folgt hergestellt werden:

Orale Formulierungen

40 Die Base (Witepsol® H15) wird auf  $55^\circ\text{C}$  erwärmt und die Komponenten des Resorptionsverstärkersystems der Schmelze zugemischt. Die Schmelze wird dann auf  $45^\circ\text{C}$  gekühlt und der Wirkstoff (Ceftriaxon Natrium) der geschmolzenen Masse, zugesetzt und gleichmäßig darin verteilt. Die Masse wird homogenisiert bis eine einheitliche Suspension erhalten wird. Diese wird dann in Gelatinekapseln abgefüllt, gegebenenfalls versiegelt und die Kapseln mit einem magensaftresistenten Ueberzug versehen.

Rektale Formulierungen

45 Die Base (Witepsol® H15) wird auf  $55^\circ\text{C}$  erwärmt und die Komponenten des Resorptionsverstärkungssystems der Schmelze zugemischt. Die Schmelze wird dann auf  $45^\circ\text{C}$  gekühlt und der Wirkstoff (Ceftriaxon Natrium) der geschmolzenen Masse zugesetzt und gleichmäßig darin verteilt. Die Masse wird homogenisiert, bis eine einheitliche Suspension erhalten wird, dann in Suppositorienschalen gefüllt und aushärten gelassen.

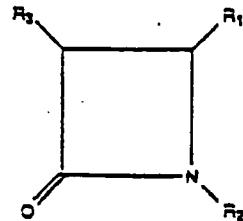
## Patentansprüche

55 1. Pharmazeutisches Präparat, enthaltend (a) eine antibakteriell wirksame Verbindung, und (b) eine wirksame Menge eines resorptionsverstärkenden 2-Komponenten-systems, bestehend aus (b 1) Polyoxyethylenglykol-lauryläther mit 12 Ethylenoxideinheiten im Polyoxyethylenglykolteil (Laureth 12) und (b 2) Natriumcaprylat.

2. Präparat nach Anspruch 1, worin die antibakteriell wirksame Verbindung ein  $\beta$ -Lactam ist.

3. Präparat nach Anspruch 2, worin das  $\beta$ -Lactam die Formel

5



10

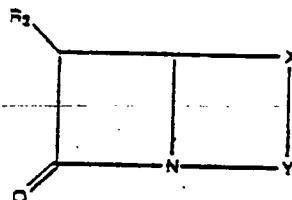
15

besitzt,

worin R<sub>1</sub> Wasserstoff, Alkyl oder substituiertes Alkyl, R<sub>2</sub> SO<sub>3</sub>-M<sup>+</sup>, M<sup>+</sup> ein Proton oder ein Kation, R<sub>3</sub> eine Acylaminogruppe oder Hydroxyalkyl oder R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen mit dem  $\beta$ -Lactam (Azetidinon)-Ring, an die sie gebunden sind die Gruppe

20

25



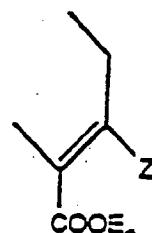
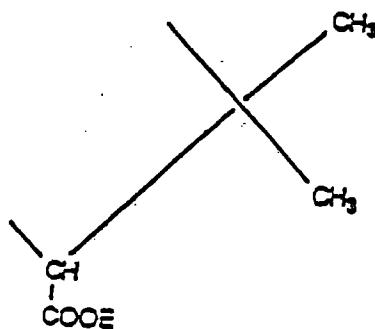
30

darstellen, worin X -S-, -O-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub> oder -CH(CH<sub>3</sub>) ist und Y eine Gruppe

35

40

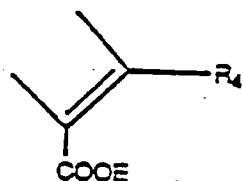
45



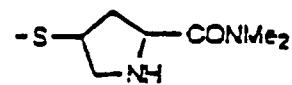
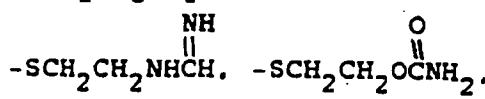
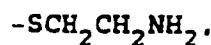
oder

50

55

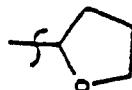


bedeutet, worin R<sub>4</sub> eine substituierte Thiogruppe, wie Aethylthio,



oder eine fakultativ substituierte niedere Alkylgruppe wie Aminomethyl, Acylaminomethyl,

10



oder eine substituierte Oxygruppe wie Carbamoyloxy

20



25 darstellt, das C-Atom, das die -COOE-Gruppe trägt, an das Stickstoffatom des  $\beta$ -Lactamrings gebunden ist, Z Wasserstoff, Halogen, Alkoxy oder CH<sub>2</sub>T ist, wobei T Wasserstoff, Alkyl, -CO-O-, Pyridinium, Carboxamidopyridinium, Aminopyridinium, Carbamoyloxy, Azido, Cyano, Hydroxyl, die Gruppe -S-Phenyl darstellt, die substituiert sein kann, oder die Gruppe -S-het darstellt, worin "het" ein fakultativ substituierter 5- oder 6-gliedriger heterocyclischer Ring ist und wobei E Wasserstoff, ein pharmazeutisch anwendbarer Estergruppe oder ein salzbildendes Kation darstellt.

30

4. Präparat nach Anspruch 2, worin die antibakteriell wirksame Verbindung (E)-2-(Isobutoxycarbonyl)-2-pentenyl-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(methoxyimino)-acetamido]-3-(azidomethyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat ist.

35

5. Präparat nach Anspruch 2, worin die antibakteriell wirksame Verbindung Ceftriaxon oder ein pharmazeutisch anwendbares Salz, Ester oder Hydrat davon ist.

6. Präparat nach den Ansprüchen 1-5 in einer magensaftresistent überzogenen, oralen Darreichungsform.

40

7. Präparat nach den Ansprüchen 1-5 in einer rektalen Darreichungsform.

#### Claims

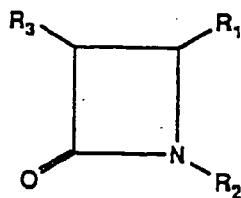
45 1. A pharmaceutical preparation containing (a) an antibacterial compound and (b) an effective amount of an absorption enhancing 2-component system consisting of (b1) polyoxyethylene glycol lauryl ether with 12 ethylene oxide units in the polyoxyethylene glycol part (Laureth-12) and (b2) sodium caprylate.

2. A preparation according to claim 1, in which the antibacterial compound is a  $\beta$ -lactam.

50

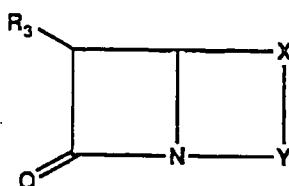
55

3. A preparation according to claim 2, in which the  $\beta$ -lactam has the formula



in which R<sub>1</sub> represents hydrogen, alkyl or substituted alkyl, R<sub>2</sub> represents SO<sub>3</sub>-M+, M+ represents a proton or a cation, R<sub>3</sub> represents an acylamino group or hydroxyalkyl or R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> together with the  $\beta$ -lactam (azetidinone) ring to which they are bonded represent the group

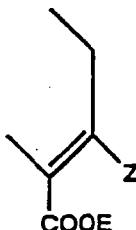
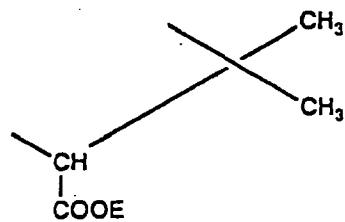
15



25

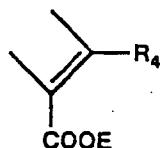
in which X is -S-, -O-, -SO-, -SO<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub> or -CH(CH<sub>3</sub>) and Y signifies a group

30



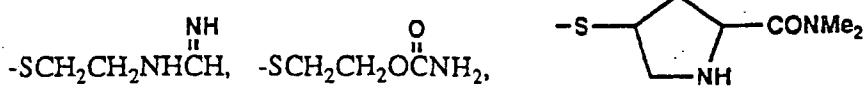
or

40



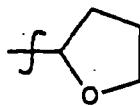
in which R<sub>4</sub> represents a substituted thio group such as ethylthio, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,

50



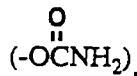
55

or an optionally substituted lower alkyl group such as aminomethyl, acylaminomethyl,



5

or a substituted oxy group such as carbamoyloxy



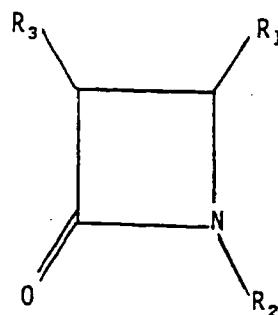
15 the C atom which carries the -COOE group is bonded to the nitrogen atom of the  $\beta$ -lactam ring, Z is hydrogen, halogen, alkoxy or CH<sub>2</sub>T, with T denoting hydrogen, alkyl, -CO-O-, pyridinium, carboxyamidopyridinium, aminopyridinium, carbamoyloxy, azido, cyano, hydroxyl, the group -S-phenyl, which can be substituted, or the group -S-het, wherein "het" is an optionally substituted 5- or 6-membered heterocyclic ring, and E represents hydrogen, a pharmaceutically usable ester group or a salt-forming cation.

20

4. A preparation according to claim 2, in which the antibacterial compound is (E)-2-(isobutoxycarbonyl)-2-pentenyl-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(methoxyimino)acetamido]-3-(azidomethyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate.
- 25 5. A preparation according to claim 2, in which the antibacterial compound is ceftriaxone or a pharmaceutically usable salt, ester or hydrate thereof.
6. A preparation according to any one of claims 1-5 in an enteric coated oral dosage form.
- 30 7. A preparation according to any one of claims 1-5 in a rectal dosage form.

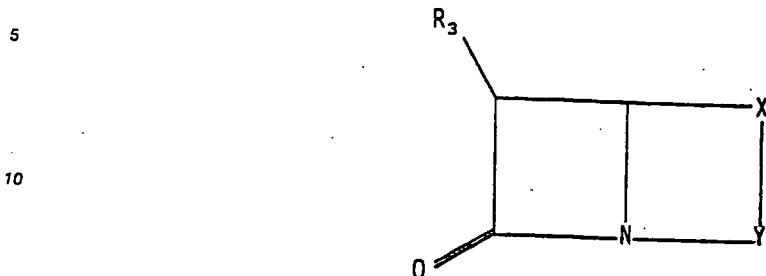
#### Revendications

1. Préparation pharmaceutique contenant (a) un composé ayant une activité antibactérienne et (b) une quantité efficace d'un système à 2 composants renforçant la résorption constitué (b<sub>1</sub>) de polyoxyéthylèneglycolaurylether ayant 12 unités d'oxyde d'éthylène dans la partie polyoxyéthylèneglycol (Laureth 12) et (b<sub>2</sub>) de caprylate de sodium.
2. Préparation selon la revendication 1, dans laquelle le composé ayant une activité antibactérienne est un  $\beta$ -lactame.
- 40 3. Préparation selon la revendication 2, dans laquelle le  $\beta$ -lactame a la formule :

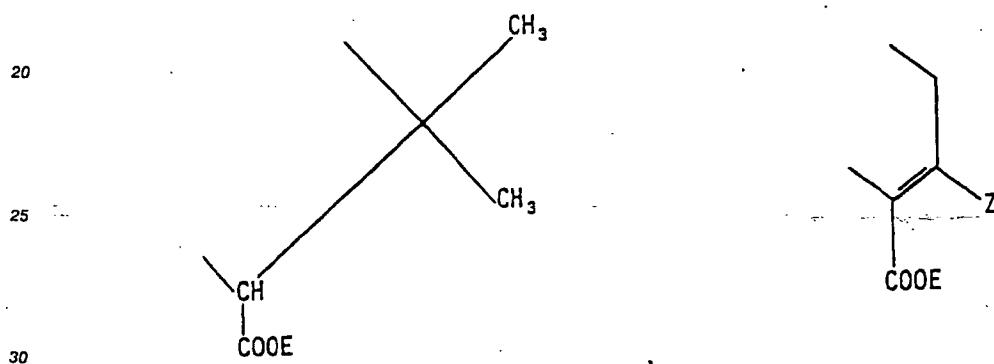


où R<sub>1</sub> représente l'hydrogène, un alkyle ou un alkyle substitué, R<sub>2</sub> représente SO<sub>3</sub>-M<sup>+</sup>, M<sup>+</sup> désignant

un proton ou un cation,  $R_3$  représente un groupe acylamino ou un hydroxylkyle ou  $R_1$  et  $R_2$  représentent ensemble avec le cycle  $\beta$ -lactame (azétidinone) auquel ils sont liés, le groupe



où  $X$  est  $-S-$ ,  $-O-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-CH_2-$  ou  $-CH(CH_3)-$  et  $Y$  représente un groupe

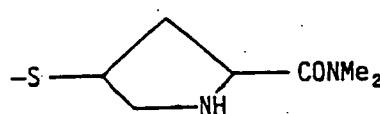
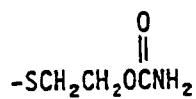
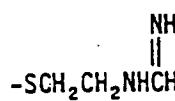


ou

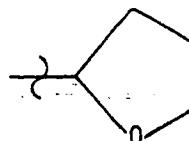
où  $R_4$  représente un groupe thio substitué tel que l'éthylthio  
 $-SCH_2CH_2NH_2$ ,

50

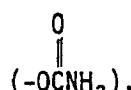
55



20 ou un groupe alkyle inférieur facultativement substitué tel que l'aminométhyle, l'acylaminométhyle,



30 ou un groupe oxy substitué tel que le carbamoyloxy



l'atome de C portant le groupe  $-\text{COOE}$  étant lié à l'atome d'azote du cycle  $\beta$ -lactame, Z représente l'hydrogène, un halogène, un alcoxy ou  $\text{CH}_2\text{T}$  où T représente l'hydrogène, un alkyle,  $-\text{CO-O-}$ , le pyridinium, le carboxamidopyridinium, l'aminopyridinium, le carbamoyloxy, l'azido, le cyano, l'hydroxy, le groupe  $-\text{S-phenyle}$  éventuellement substitué ou représentant le groupe  $-\text{S-het}$  dans lequel "het" est un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons facultativement substitué et E représentant l'hydrogène, un groupe ester pharmaceutiquement utilisable ou un cation salifiable.

4. Préparation selon la revendication 2, dans laquelle le composé ayant une activité antibactérienne est le (E)-2-(isobutoxycarbonyl)-2-pentényl-(6R,7R)-7-[*Z*]-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(méthoxyimino)-acétamido)-3-(azidométhyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-èn-2-carboxylate.
5. Préparation selon la revendication 2, dans laquelle le composé ayant une activité antibactérienne est la Ceftriaxone ou l'un de ses sels, esters ou hydrates pharmaceutiquement utilisables.
6. Préparation selon les revendications 1 à 5 sous forme de présentation orale, revêtue d'une couche résistante au suc gastrique.
7. Préparation selon les revendications 1 à 5 sous forme de présentation rectale.

55